

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 40 20 571 A 1**

⑥1 Int. Cl.⁵:
A61 K 9/72

②1 Aktenzeichen: P 40 20 571.1
②2 Anmeldetag: 28. 6. 90
④3 Offenlegungstag: 2. 1. 92

DE 40 20 571 A 1

⑦1 Anmelder:
Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim, DE

⑦2 Erfinder:
Hochrainer, Dieter, Dr.; Zierenberg, Bernd,
Dipl.-Chem. Dr., 6530 Bingen, DE; Gupte, Arun
Rajaram, Dr., 6507 Ingelheim, DE

⑤4 Verfahren und Vorrichtung zur Pulverdosierung

⑤7 Zur Herstellung eines Aerosols wird ein mit Pulver beladenes velours- oder samtartiges Material in einen Luftstrom gebracht.

DE 40 20 571 A 1

Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur Dosierung geringer Mengen feinteiliger Pulver.

Geringe Mengen feinteiliger, vorzugsweise mikronisierter Pulver werden vor allem zu therapeutischen Zwecken angewendet, hauptsächlich in Form von Aerosolen für die inhalative Behandlung von Atemwegserkrankungen wie Asthma.

Pulver dieser Art werden in Mengen, die meist deutlich unter 50 mg liegen, mit der Atemluft der Lunge des Patienten zugeführt. Dabei hat sich herausgestellt, daß die Wirkstoffteilchen, damit sie tief in die Lunge gelangen, eine Größe unter 10 µm haben sollten. Das schließt allerdings die Verwendung auch etwas größerer Teilchen in den Zubereitungen, vor allem für etwaige Hilfsstoffe, nicht aus. Werden Teilchen unterschiedlicher Größe verwendet, so ist ein deutlicher Größenunterschied gegebenenfalls sogar erwünscht oder doch nicht störend; vgl. DE-OS 17 92 207.

Für die Applikation feiner Pulver ohne Zuhilfenahme von Treibgasen in der Atemwegstherapie wurden vor allem zwei Methoden entwickelt.

Die eine verwendet Hartgelatine kapseln, die jeweils eine Wirkstoffdosis und gegebenenfalls zusätzlich Hilfsstoffe enthalten, die andere entnimmt mittels einer Meßkammer eine bestimmte Pulvermenge aus einem Vorratsbehälter und mischt sie der Atemluft zu. Geräte für beide Methoden sind in größerer Zahl beschrieben worden, vgl. beispielsweise DE-OS 23 46 914; EP-OS 1 66 294.

Die Erfindung bietet nun einen neuen Weg für die Applikation feiner Pulver. Bei ihr verbinden sich Einfachheit der Herstellung wirkstoffbeladener Träger in vorteilhaft mit Dosiergenauigkeit und der Möglichkeit, auf einfache Weise ein für die Inhalation geeignetes Aerosol zu erzeugen.

Erfindungsgemäß wird ein velours- oder samtartiges Material mit dem zu dosierenden Pulver beladen und die gewünschte Menge des Pulvers mit einem Gasstrahl, vorzugsweise einem Luftstrahl geeigneter Stärke vom Träger heruntergeblasen. Bei der inhalativen Anwendung des Pulvers wird das aufgewirbelte Pulver der Atemluft beigemischt, gewünschtenfalls unter Zwischenschaltung eines Inhalationsgefäßes, wie es z. B. in dem deutschen Gebrauchsmuster 89 08 273 beschrieben ist.

Der Träger besteht aus einem im wesentlichen ebenen Material, auf dem dünne Fasern angeordnet sind. Das Material, das die Fasern trägt, kann z. B. Papier, Kunststoff-Folie oder ein Gewebe sein; bei den Fasern kann es sich um natürliches oder synthetisches Material handeln, etwa um Baumwolle, Wolle, Seide, Viskose, Perlon, Nylon, Polyacryl.

Die Fasern haben eine Länge bis etwa 3 mm, vorzugsweise bis etwa 2 mm. Sie sollen nicht zu stark verfilzt sein, damit das aufgetragene Pulver, das im wesentlichen zwischen die Fasern eingelagert wird, relativ leicht wieder herausgeblasen werden kann. Die untere Grenze der Faserlänge liegt bei etwa 0,5 mm. Generell ist die Faserlänge so zu wählen, daß das aufgetragene Pulver in der gewünschten Menge pro Flächeneinheit untergebracht werden kann.

Dementsprechend ist für relativ große Pulvermengen pro Flächeneinheit ein Trägermaterial mit längeren Fasern zweckmäßig, während bei sehr kleinen Pulvermengen pro Flächeneinheit auch kürzere Fasern brauchbar

oder sogar vorteilhaft sind. Die Menge des Pulvers, die auf eine Flächeneinheit aufgebracht werden kann, ist — außer von dem Trägermaterial — hauptsächlich von der Art (Dichte) des Pulvers und seiner Verdichtung abhängig. Wenn das Pulver inhalativ angewendet werden soll, muß jedoch darauf geachtet werden, daß nicht durch zu starkes Zusammenpressen die Dispergierung des Pulvers in dem angewendeten Gas- oder Luftstrahl beeinträchtigt wird.

Die Zahl der Fasern pro Flächeneinheit kann stark variiert werden. Verschiedene handelsübliche Träger haben sich als gut geeignet erwiesen (Velours selbstklebefolie, Samt, Niki). Diese Produkte liefern auch Anhaltspunkte für die geeignete Faserdichte bei anderen Trägern. Auch die Faserstärke kann innerhalb weiterer Grenzen gewählt werden. Im allgemeinen werden Fasern mit einem Durchmesser von 0,002 bis 0,05, vorzugsweise 0,004 bis 0,03 mm verwendet.

Der Träger kann biegsam oder starr und z. B. rechteckig oder kreisförmig sein. Bevorzugt hat der Träger die Form eines Bandes. Dieses kann auf seiner gesamten Fläche oder auf einzelnen Teilflächen mit dem Pulver beladen sein. In letzterem Fall kann die Beladung des Bandes mittels einer Schablone auf einzelnen kleinen Flächen erfolgen, beispielsweise in Form kreisförmiger Flächen von wenigen Millimeter Durchmesser, die deutlichen Abstand voneinander haben, so daß beim Herausblasen des Pulvers von einer dieser Flächen das Pulver auf den benachbarten Flächen unberührt bleibt.

Mit der Menge des Pulvers auf jeder der kleinen beladenen Flächen kann somit die Dosis genau festgelegt werden.

Ist die gesamte Fläche des Trägers mit Pulver beschichtet, kann die Menge davon, die jeweils herausgeblasen wird, einfach durch die Größe der Fläche festgelegt werden, die bei jedem einzelnen Entnahmevorgang dem Gasstrahl ausgesetzt wird und die beispielsweise durch eine Maske begrenzt sein kann. Notwendig ist eine Maske jedoch nicht. Es hat sich nämlich gezeigt, daß die durch den Gasstrahl vom gleichmäßig beladenen Träger heruntergeblasene Pulvermenge weitgehend konstant ist. Deshalb kann die dispergierte Pulvermenge auch durch die Stärke des Gasstrahls und die Düsengeometrie geregelt werden.

Zum Schutz der Pulverschicht ist es zweckmäßig, den Träger z. B. mit einer Kunststoff-Folie abzudecken bzw. so zu kaschieren, daß jeweils nur der Teil des Trägers offenliegt, von dem das Pulver entfernt werden soll. Insbesondere bei feuchtigkeitsempfindlichen Trägern kommt auch eine beidseitige Aluminiumkaschierung in Betracht. Schließlich können auch Träger, z. B. Bänder, verwendet werden, bei denen mit Fasern besetzte Felder und glatte Felder abwechseln.

Zur Beladung des Trägers wird auf diesen zunächst eine 1–2 mm hohe Pulverschicht möglichst gleichmäßig aufgebracht (bei hochwirksamen Arzneimittelpulvern und auch bei Trägern mit sehr kurzen Fasern kann die Schicht auch erheblich dünner sein). Das Pulver wird mit einer Rakel in das Band gedrückt, überschüssiges Pulver abgestreift. Dieser Vorgang wird gewünschtenfalls ein- oder mehrmals wiederholt, wobei die Rakel schrittweise tiefer gestellt wird. Durch die Bewegung der Fasern unter dem Druck der Rakel erfolgt eine Desagglomeration der zusammengeballten Anteile des Pulvers. Das Pulver kann auch in Form einer Suspension aufgebracht werden.

Sollen nur bestimmte Stellen des Trägers beladen werden, kann der Träger beispielsweise mit einer Scha-

blone, etwa einer entsprechend gelochten Folie, bedeckt werden. Wird nun das Pulver aufgebracht wie oben beschrieben, erfolgt eine Beladung nur an denjenigen Stellen, an denen sich die Löcher befinden.

In einer Versuchsreihe wurde die Genauigkeit der Dosierung ermittelt, wobei entweder (Versuch 1, 2, 3) ein Trägerband kontinuierlich belegt war und jeweils ein scharf begrenztes Stück des Bandes untersucht wurde oder es wurde ein Band verwendet, bei dem nur bestimmte Stellen mit Pulver belegt waren.

Folgende Flächenbelegungen und relative Standardabweichungen wurden ermittelt:

Material	Flächenbelegung	relative Standardabweichung
1. Veloursfolie	6,6 mg/cm ²	6,3%
2. Samt	2,2 mg/cm ²	6,0%
3. Niki	5,4 mg/cm ²	6,2%
4. Veloursfolie mit einzelnen kreisförmigen Pulverflecken*)	2,1 mg/Fleck	11,2%

*) Beim Auftragen des Pulvers war der Träger mit einer gelochten Folie abgedeckt. Die Löcher hatten einen Durchmesser von 4 mm und einen Abstand von 10–15 mm voneinander. Durch Verbesserung der Beladung konnte in weiteren Versuchen die Standardabweichung noch gesenkt werden.

Für die praktisch vollständige Dispergierung (das Herausblasen) des Pulvers genügt eine relativ geringe Gasmenge, z. B. 10 cm³ Luft, die durch eine Düse von 0,5 mm Durchmesser gedrückt wird im Fall der Pulverflecken nach Versuch 4. Dabei ist eine hervorragende Desagglomeration festzustellen.

Wie mit Hilfe des Andersen-Impaktors unter Verwendung von mikronisiertem Fenoterol ermittelt wurde, lagen 40% der Teilchen im Partikelgrößenbereich unter 5,8 µm.

Der zum Dispergieren benötigte Gastrahl kann auf verschiedene Weise erzeugt werden, etwa mittels eines mit einer Düse versehenen Zylinders, aus dem Luft durch einen federbetriebenen Kolben herausgedrückt wird, oder mittels üblicher, zur Druckerzeugung verwendbarer kleiner CO₂-Behälter. Statt des Zylinders mit Kolben kann auch ein Faltenbalg verwendet werden.

Ein einfaches Gerät, in dem erfindungsgemäß beladene Träger angewendet werden können, ist in den Fig. 1 und 2 schematisch dargestellt. Hauptbestandteile sind zwei Spulen, von denen die eine das beladene, die andere das verbrauchte Band aufnimmt. Das Band wird über eine Platte (Tisch) geführt. Hier trifft der Gas- bzw. Luftstrahl auf das Band und reißt das Pulver mit. Der Strahl wird im allgemeinen zu einem Zeitpunkt ausgelöst, wo die Atemluft durch das Mundrohr strömt. Zweckmäßig ist es, den Gas- bzw. Luftstrahl durch die Atemluft auszulösen, um dadurch die Dispergierung des Pulvers mit dem Inhalationsvorgang zu koordinieren.

In Fig. 1 ist ein Inhalationsgerät von vorn dargestellt. Das Trägerband (1) mit dem Pulver, das in einzelnen Flecken in regelmäßigem Abstand auf das Band aufgebracht ist, wird von der Spule (2) abgewickelt und, nach Entleerung, auf Spule (3) aufgewickelt. Durch einen in üblicher Weise konstruierten Transportmechanismus wird das Band jeweils bei Betätigung des Geräts um

soviel weitergespult, daß ein neuer Fleck auf den Tisch (4) gelangt. Der Tisch (4) befindet sich in einem Mundrohr (5), durch das der Patient einatmet. Aus einem Zylinder (6), in dem sich ein unter Federdruck stehender Kolben mit dem Handgriff (7) befindet, wird durch eine Düse Luft auf den Pulverfleck getrieben. Die Feder, die den Kolben in Richtung auf den Tisch (4) drückt, wird durch Zug an dem Handgriff (7) gespannt. Mittels einer Arretiervorrichtung (8), die durch Drücken auf den Knopf (9) gelöst werden kann, wird der Dispergierungsschritt vorbereitet. Während des Einatmens durch das Mundrohr (5) drückt der Patient auf den Knopf (9) und erreicht damit, daß der Kolben die im Zylinder enthaltene Luftmenge durch die Düse auf den Pulverfleck treibt, so daß das Pulver in der Atemluft dispergiert wird.

Fig. 2 zeigt schematisch das Gerät von der Seite, wobei das Mundrohr (5) im Schnitt zu sehen ist. Die Düse (10) lenkt den Luftstrom aus dem Zylinder (6) auf den Pulverfleck.

Die Spulen mit dem Träger sind hier in einer Kassette, ähnlich den bei Kassettenrekordern üblichen, enthalten. Ihr Transport wird vorteilhaft mit der Bewegung des Handgriffs (7) gekoppelt, und zwar in der Weise, daß bei jedem Spannen des Kolbens das Trägerband so weiterbewegt wird, daß der nächste Fleck auf den Tisch (4) gelangt.

Statt des Zylinders mit Feder kann — wie erwähnt — z. B. zur Erzeugung eines Gasstroms auch ein Faltenbalg oder eine CO₂-Patrone üblicher Art verwendet werden, die bei jeder Anwendung des Geräts einige cm³ CO₂ abgibt. Das CO₂ wird dann gleichfalls durch eine Düse auf die mit Pulver beschichtete Trägerfläche gelenkt.

Je nach der Art des Trägers werden Düsen mit einer geeignet geformten Mündung verwendet. Im Fall der kreisrunden Pulverflecke hat die Düse eine kleine, vorzugsweise runde Mündung. Bei größeren pulverbeschichteten Trägerflächen ist gegebenenfalls eine schlitzförmige oder rechteckige Düse günstiger. In diesem Fall wird erforderlichenfalls eine größere Gasmenge angewendet, um die nötige Ausströmungsgeschwindigkeit zu gewährleisten. Das Gasvolumen, das zur Dispergierung einer für therapeutische Zwecke erforderlichen Pulvermenge benötigt wird, beträgt in der Regel 5–20 cm³ (unter Normalbedingungen).

Patentansprüche

1. Pulverbeladener Träger, dadurch gekennzeichnet, daß er aus einem im wesentlichen flachen Material besteht, auf dem Fasern samt- oder veloursartig angeordnet sind und das Pulver zwischen den Fasern eingelagert ist.
2. Pulverbeladener Träger nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Faserlänge 0,5 bis 3 mm beträgt.
3. Pulverbeladener Träger nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die die Fasern tragende Schicht flexibel ist.
4. Pulverbeladener Träger nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die die Fasern tragende Schicht starr ist.
5. Pulverbeladener Träger nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die gesamte Trägerfläche gleichmäßig mit Pulver beladen ist.
6. Pulverbeladener Träger nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß nur ein Teil des Trägers mit Pulver beladen ist, wobei die einzelnen

beladenen Teilflächen des Trägers jeweils eine Einzeldosis eines Arzneistoffs enthalten.

7. Pulverbeladener Träger nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger auf der pulverbeladenen Seite oder beidseitig mit einer Schutzfolie versehen ist. 5

8. Verfahren zur Dosierung von Pulvern für die Inhalation, dadurch gekennzeichnet, daß mittels eines Gasstrahls aus einem Träger nach Anspruch 1 bis 7 eine definierte Menge des Pulvers herausgeblasen und in der Atemluft dispergiert wird. 10

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß diejenige Fläche des Trägers, aus der das Pulver herausgeblasen werden soll, von einer Maske begrenzt wird. 15

10. Verfahren zur Herstellung eines Trägers nach Anspruch 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Pulver auf dem Träger gleichmäßig verteilt und mit einer Rakel in einer oder mehreren Stufen in die Faserschicht eingearbeitet wird. 20

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

25

30

35

40

45

50

55

60

65

— Leerseite —

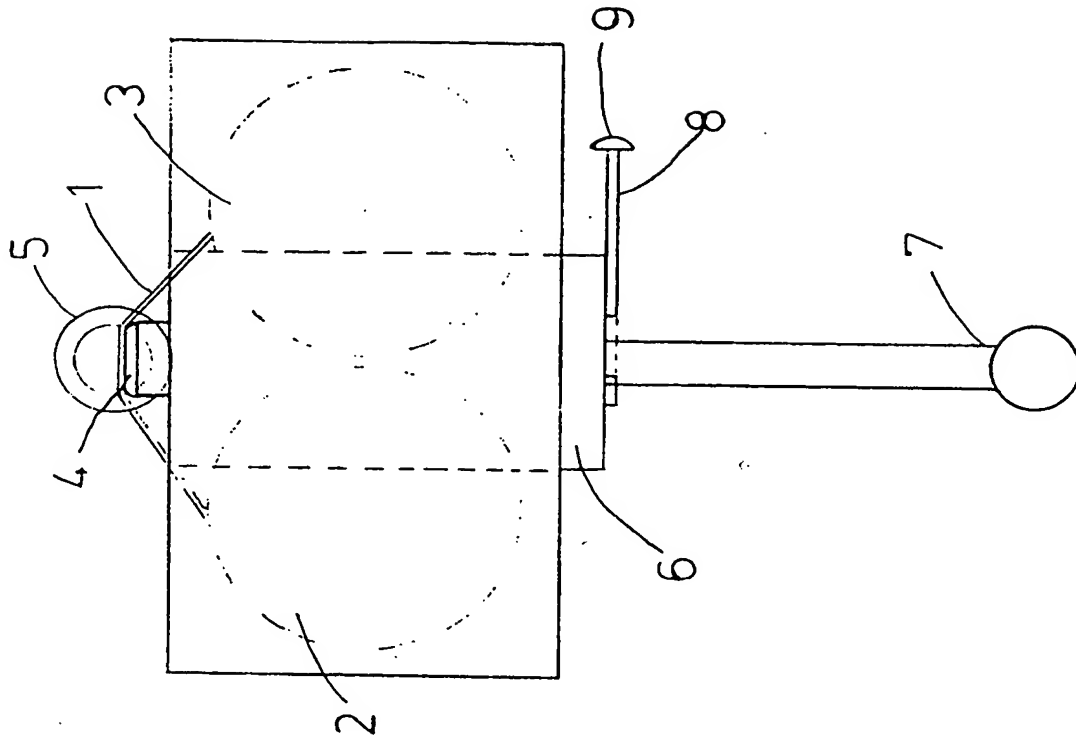


Fig. 1

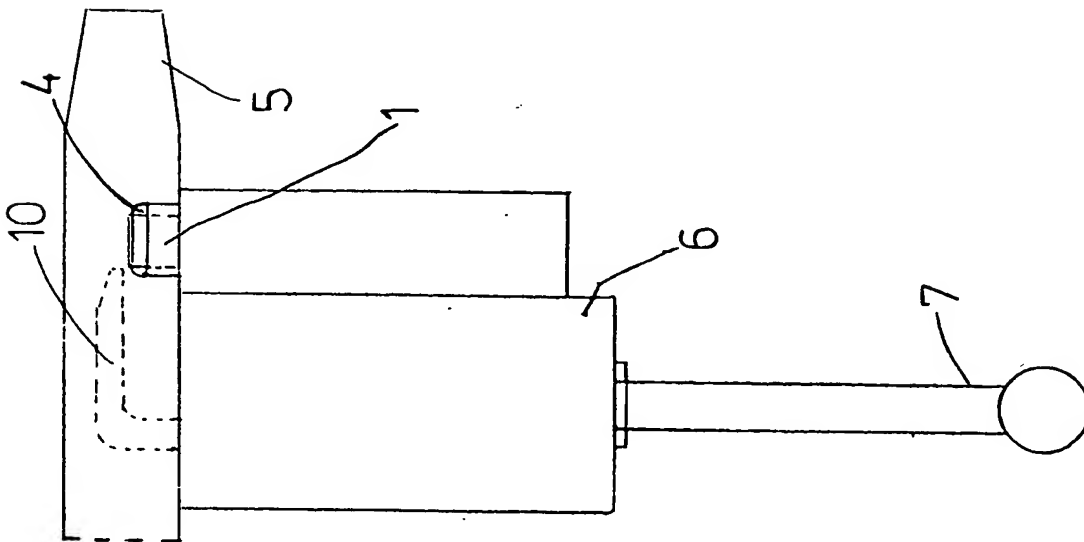


Fig. 2

DE4020571A1: Verfahren und Vorrichtung zur Pulverdosierung

Derwent Title: Device for dosing small quantities of powder esp. for asthma - powder is held between fibres of velvet-like material and is delivered, e.g. as medication into patients inhaled breath, by jet of air [**Derwent Record**]